

(Translation of citation 9)

Patent Publication No.11139/70

Published on April 22, 1970

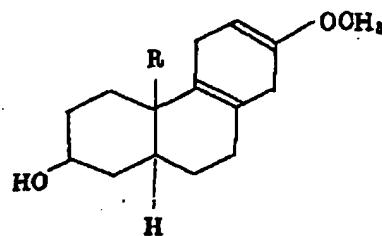
Patent application No. 73928/66

Filing date: November 10, 1966

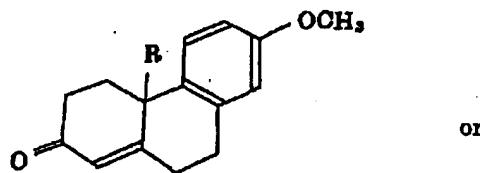
Applicant: Shionogi Seiyaku Kabushiki Kaisha Osaka, Japan

Claim:

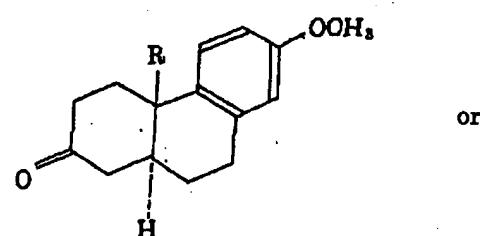
A process for preparing a phenanthrene derivative of the formula:



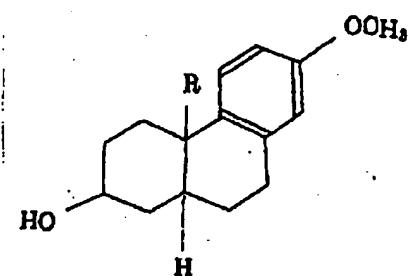
wherein r is alkyl group having two to four carbon atoms characterized by reducing a phenanthrene derivative of the formula:



or



or



wherein R is as defined above.

10118 CITATION 9

②日本分類

16 D 5
30 B 0
30 B 3

日本国特許庁

①特許出願公告

昭45-11139

⑩特許公報

④公告 昭和45年(1970)4月22日

発明の数 1

(全3頁)

1

2

②エナントレン誘導体の製造法

③特 願 昭41-73928

④出 願 昭41(1966)11月10日

⑤発明者 水田亘

西宮市川東町6の7

同 寺沢唯夫

高槻市富田町765

同 菅沢勉

神戸市東灘区魚崎町1327

⑥出願人 塩野義製薬株式会社

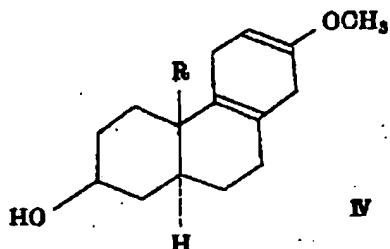
大阪市東区道修町3の12

代表者 武田健一

代理人 弁理士 岩崎光隆

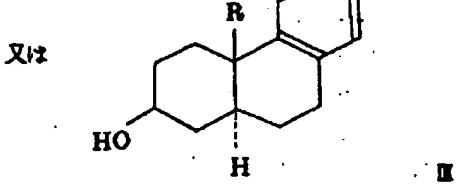
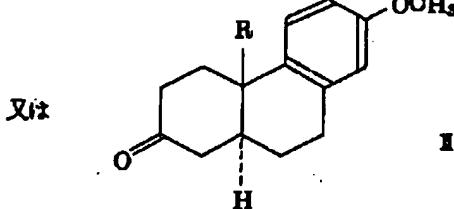
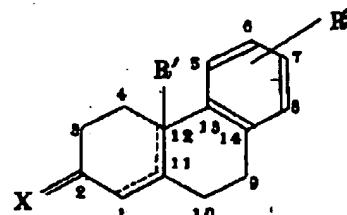
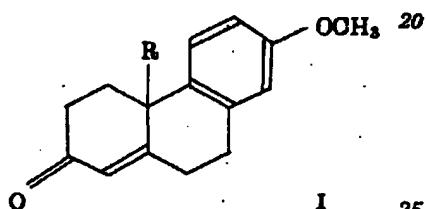
(但し、Rは炭素数2個から4個までのアルキル基を表わす)

で表わされるエナシトレン誘導体を還元して一般式:



発明の詳細な説明

本発明は有用な生理作用を有する新規化合物の製造法に関し、その要旨は一般式:



(但し、RはH又はCH₃、R'はH又はCH₃、O、

XはO又は_HOH、点線は二重結合の存在あるいは

不存在を表わす。但し、二重結合が11(12)位に存在するときはRは存在しないものとする)

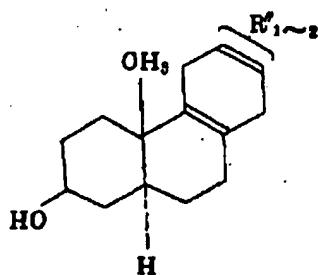
で表わされるエナントレン誘導体はステロイド全合成の中間体として非常に重要な意義を有し、

多くの研究者によりしばしば利用されて来た(例えはRobinson et al. J. Chem. Soc. 1953, 361; Johnson et al. J. Am. Chem. Soc. 82, 614 (1960); Nagata et al.

35 Tetrahedron Letters. 461 (1962)。

又、この様な中間体の芳香環をバーチの方法により液体アンモニア中金属ナトリウムで還元すると一般式:

3

(但し、R'はH又はCH₃を表わす)

で表わされるフェナントレン誘導体が得られるとが知られている (Taylor et al. J. Chem. Soc., 1607 (1959))。

本発明者らはステロイドの全合成研究途上、化合物Iにおいてアルキル置換基Rの種々変換したステロイドを合成する目的で、たまたま化合物I～IIIをバーチ還元して得られる化合物IVの生理作用を検討したところ、これらのものが非常に優れた生理作用、特に抗アンドロゲン作用、抗蛋白同化作用、抗ガン作用、胸腺増大作用等を有することを見出した。本発明はこれらの知見にもとづき完成されたものである。

本発明に用いられる原料物質の内、化合物Iは上述ステロイド全合成中間体と全く同様にして得られ、又、化合物IIはかくして得られる化合物Iをバーチの方法により還元して得られ、化合物IIIは化合物IIを更に水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム等の錯金属水素化物により還元して得られる。

これら原料物質における核間アルキル置換基Rはエチル、プロピル、i-ブロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチル等が含まれる。これらの内具体例を示すと、2, 3, 4, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-7-メトキシ-12β-エチルフェナントレン-2-オノン、1, 2, 3, 4, 9, 10, 11α, 12-オクタヒドロ-7-メトキシ-12β-エチルフェナントレン-2-オノン、2, 3, 4, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-7-メトキシ-12β-ブチルフェナントレン-2-オノン、1, 2, 3, 4, 9, 10, 11α, 12-オクタヒドロ-7-メトキシ-12β-ブチルフェナントレン-2-β-オール等が挙げられる。

本発明方法における反応の主要工程は、いわゆるバーチの還元法に従つて行われる。反応は原料物質と液体アンモニア及びアルカリ金属、特にリチウムの1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11α,

4

チウム、ナトリウム、カリウム等と共に、プロトン源としてメタノール、エタノール等のアルコール類を加え、必要ならば補助溶媒としてエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等を用いて、低温、攪拌下に行なう。

以下に実施例を示し、本発明の理解の一助としたい。

実施例 1

金属リチウム7g及び液体アンモニア500mlから成る混合物を激しく攪拌しながら、これに3gの2, 3, 4, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-7-メトキシ-12β-エチルフェナントレン-2-オノンを無水エタノール20mlにとかした溶液を加えた後、更に80mlの無水エーテルを40分間で加える。反応混合物を更に20分間攪拌し、ドライアイス-アセトンで冷却しながら無水エタノールを青色の消失するまで滴下する。反応混合物を一夜放置してアンモニアを溜去し、生成物に水を加えエーテルで抽出する。抽出液を塩化ナトリウム溶液で洗浄、芒硝乾燥して溶媒を溜去すると2.5gの油状物が得られる。これをエーテル-ペンタンから結晶化するとmp 116～130℃の1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11α, 12-デカヒドロ-7-メトキシ-12β-エチルフェナントレン-2-β-オール1.144gが得られる(収率3.7%)。アセトンから再結晶した分析用純品はmp 135～137℃。IR:

ν_{CO} 3654, 1697, 1664, 1225
 ν_{max}

元素分析: C₁₇H₂₈O₂として

計算値 C 77.82, H 9.99

実験値 C 78.04, H 9.89

実施例 2

金属リチウム6.2g及び液体アンモニア300mlから成る混合物を激しく攪拌しながら、これに2.84gの2, 3, 4, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-7-メトキシ-12β-ブチルフェナントレン-2-オノンを無水エーテル94ml、無水ジオキサン16.5ml及び無水エタノール23mlにとかした溶液を30分間で加える。反応混合物を更に20分間攪拌した後に、60mlのエタノールを滴下してリチウムを分解する。アンモニアを室温で溜去し、以下実施例1同様に処理すると2.78gの1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11α,

5

12-デカヒドロ-7-メトキシ-12 β -ブチルフェナントレン-2 β -オールが得られる。

IR: ν_{max} 3520, 3280 (broad),

1695, 1660 (shoulder), 1228, 51038 cm^{-1} 。

実施例 3

1, 2, 3, 4, 9, 10, 11 α , 12-オクタヒドロ-7-メトキシ-12 β -エチルフェナントレン-2-オンを実施例1同様に反応処理10すると1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11 α , 12-デカヒドロ-7-メトキシ-12 β -エチルフェナントレン-2 β -オールが得られる。

実施例 4

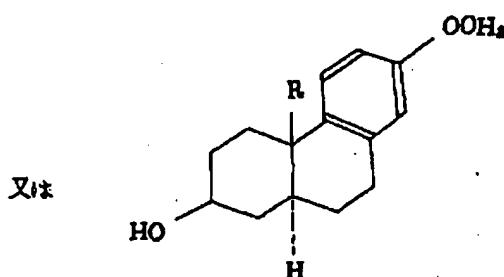
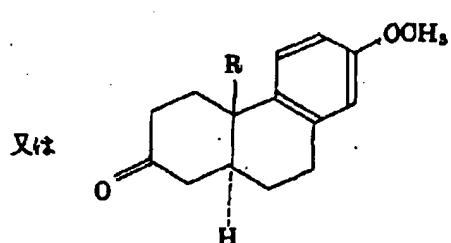
1, 2, 3, 4, 9, 10, 11 α , 12-オ 15
クタヒドロ-7-メトキシ-12 β -ブチルフェナントレン-2 β -オールを実施例2同様に反応処理すると1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11 α , 12-デカヒドロ-7-メトキシ-12 β -ブチルフェナントレン-2 β -オールが得ら 20
れる。

特許請求の範囲

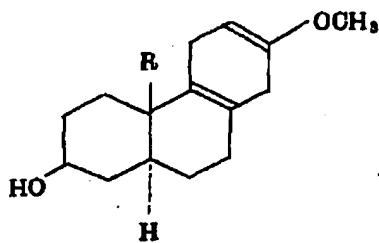
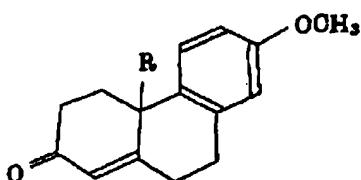
1 一般式:

5

6



(但し、Rは炭素数2個から4個までのアルキル基を表わす)で表わされるフェナントレン誘導体を還元することを特徴とする一般式:



(但し、Rは前述同様)で表わされるフェナントレン誘導体の製造法。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.